

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-291078

(43) 公開日 平成9年(1997)11月11日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 233/68			C 0 7 D 233/68	
A 6 1 K 31/495	ABN		A 6 1 K 31/495	ABN
	ABS			ABS
	ABU			ABU
	ACV			ACV

審査請求 未請求 請求項の数 7 F D (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-129053
 (22) 出願日 平成8年(1996)4月25日

(71) 出願人 000001395
 杏林製薬株式会社
 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
 (72) 発明者 木村 哲也
 茨城県古河市大手町7-8
 (72) 発明者 区野 正人
 栃木県下都賀郡野木町友沼6095
 (72) 発明者 栗野 勝也
 栃木県小山市喜沢352-22
 (72) 発明者 河合 智之
 栃木県下都賀郡野木町友沼6416-16
 (74) 代理人 弁理士 奥加 清

(54) 【発明の名称】 オルトメトキシフェニルピペラジニルアルコキアリール基を有する新規イミダゾール誘導体及びその製造法

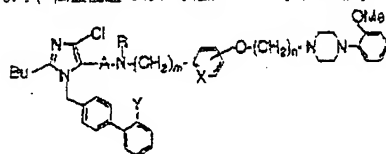
(57) 【要約】

* 有効な血圧降下作用を有し、医薬として充分実用化で

【課題】 強力なアンギオテンシンII拮抗作用にα、遮断作用を合わせ持つことにより、高血圧症において幅広*

さる新規イミダゾール誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式(1)



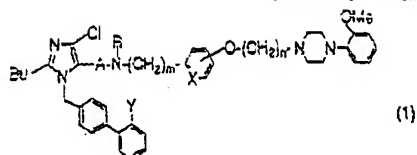
(1)

【式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、Yはカルボキシ基またはテトラゾールを、mは0または1の整数を、nは3ま

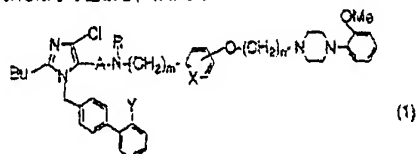
たは4の整数を示す」で表されることを特徴とするオルトメトキシフェニルピペラジニルアルコキアリール基を有する新規イミダゾール誘導体及びそれらの製造法に関する。

【特許請求の範囲】

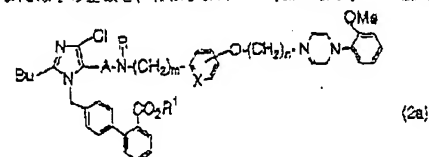
* * 【請求項1】 一般式(1)



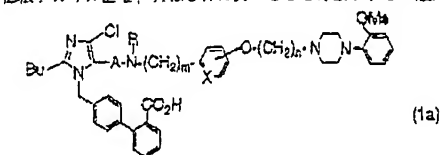
【式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数 1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、Yはカルボキシル基またはテトラゾールを、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す】で表される新規イミダゾール誘導体およびその製薬学的に許容される塩、



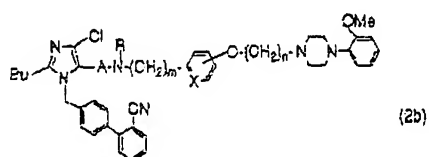
【式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数 1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、Yはカルボキシル基またはテトラゾールを、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す】で表される新規イミダゾール誘導体およびその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする高血圧治療薬。



【式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数 1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す】で表される化合物を加水分解する。R¹は炭素数1-3の低級アルキル基を、XはCHまたは窒素原子を、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示すことを特徴とする一般式(1a)



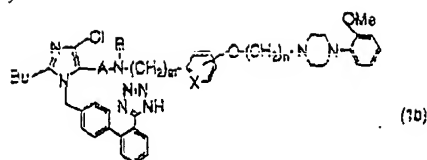
【式中A、R、X、mおよびnは前述の通り】で表される化合物の製造法。



【式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数 1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す】で表される化合物をアジド化合物と作用させることを特徴とする一般式(1b)

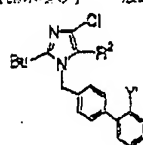
(3)

特開平9-291076



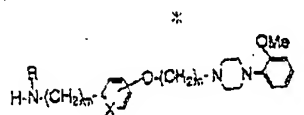
[式中A, R, X, mおよびnは前述の通り]で表される化合物の製造法。

[請求項5] 一般式(3)



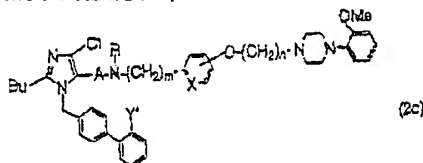
* [式中R' はカルボキシまたはヒドロキシメチル基、Y' は炭素数1-3のアルコキシカルボニル基またはニトリル基を示す]で表される化合物またはその反応性誘

導体と一般式(4)



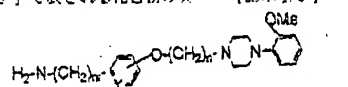
[式中Rは炭素数1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す]で※

※表されるピペラジン誘導体とを必要ならば縮合剤を用いて反応させることを特徴とする一般式(2c)



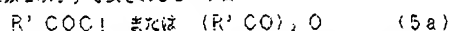
[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、R, X, Y 30★製造法。

m及びnは前述の通りを示す]で表される化合物の★ [請求項6] 一般式(4a)



[式中XはCHまたは窒素原子を、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す]で表されるピペラ

ジン誘導体に一般式(5a)

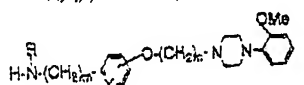


[式中R' は炭素数1-4の低級アルキル基を示す]で表される化合物を作用させるか、もしくは辛酸または一

40◆ [式中R' は炭素数1-2の低級アルキル基を示す]で表される化合物を作用させた後、還元することを特徴とする一般式(4)

般式(5b)

(5b)



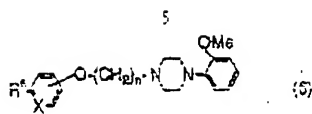
[式中Rは炭素数1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、X, m及びnは前述の通りを示

す]で表される化合物の製造法。

50 [請求項7] 一般式(6)

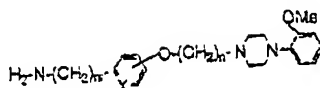
(4)

特開平9-291078



(5)

* (4a)



(4a)

【式中X及びnは、前述の通りを示す】で表される化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アンギオテンシンII拮抗作用およびα、遮断作用の両作用を合わせ持ち、高血圧症、心臓病（心肥大、心不全、心筋梗塞など）、腎炎および脳卒中などの循環器系疾患治療薬として有用な新規イミダゾール誘導体およびそれらの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】レニンアンギオテンシン系（RAS）は昇圧に関わる重要な因子であり、それを制御する薬物として最も早く有効性を開発されたアンギオテンシン変換酵素系（ACE）阻害剤は、高血圧治療に広く用いられ高い有効性を示している。また一方で、アンギオテンシンII拮抗剤は、レニンアンギオテンシン系の最終段階を阻害するため、アンギオテンシン変換酵素阻害剤に比較してより選択的で副作用の少ない抗高血圧剤として開発が望まれており、近年数多くのアンギオテンシンII拮抗化合物が報告されている。しかしながら、その作用機序より高レニン高血圧の降圧作用は優れているものの、低レニン高血圧に対する降圧作用は不十分でレニンの高低に※

10※より幅広く有効で、安全性の高い抗高血圧剤の開発が望まれている。またアンギオテンシンII拮抗作用とα、遮断作用を合わせ持つ薬剤は、現在まで報告されていない。更に2-メトキシフェニルピペラジン基を有するイミダゾール誘導体が、特許平3-501020号公報に開示されているがα、拮抗作用の記載がなく、また芳香環及びヘテロ原子を介する本発明化合物とは構造を異にするものである。

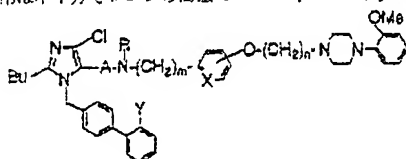
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、強力なアンギオテンシンII拮抗作用にα、遮断作用を合わせ持つことにより、高血圧症において幅広い血圧降下作用を有し、医薬として充分実用化できる新規イミダゾール誘導体を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は、高レニンだけでなく低レニンの急症にも幅広く有効な血圧降下作用を有する、安全性の高い薬物に關して鋭意研究を重ねた結果、下記一般式（1）で表される新規イミダゾール誘導体がアンギオテンシンII拮抗作用にα、遮断作用を合わせ持ち、幅広い血圧降下作用を有することを見出し本発明を完成した。

【0005】即ち本発明は、一般式（1）



(1)

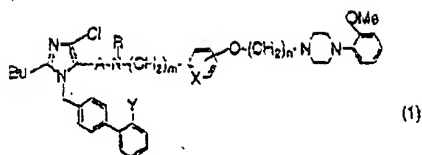
【式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、Yはカルボキシル基またはテトラゾールを、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す】で表される新規イミダゾール誘導体およびその薬理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする新規高血圧治療薬である。

【0006】本発明における一般式（1）で表される化合物の酸または塩基塩類は使用のものであって、金属塩たとえばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウ

ム塩など）、アルミニウム塩等の無機塩基、塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸塩、またはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、シウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩があげられる。

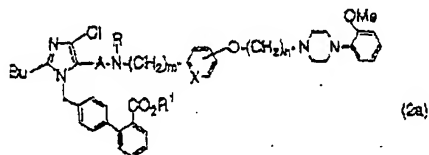
【0007】本発明の一般式（1）において、「低級アルキル基」とは、メチル、エチルまたはプロピル基等、直鎖もしくは分岐した炭素数1-3のものがあげられる。

【0008】本発明によれば一般式（1）である化合物は、以下の方法により製造することができる。

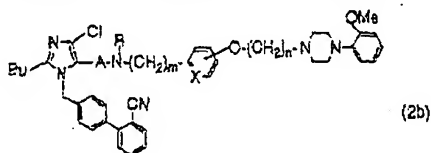


[式中Aはメチレンまたはカルボニル基を、Rは炭素数 1-3の低級アルキル基または炭素数1-5のアシル基を、XはCHまたは窒素原子を、Yはカルボキシ基またはテトラゾールを、mは0または1の整数を、nは3または4の整数を示す]

* [0009] 一般式(1)である化合物は、一般式(2a)で表される化合物を加水分解するか、または一般式(2b)で表される化合物にアジド化合物を作用させることにより製造することができる。



[式中A、R、m及びnは前述の通りを、R¹は炭素数 1-3の低級アルキル基を示す]

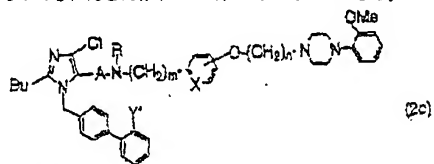


[式中A、R、X、m及びnは前述の通り]

★ 中、アジド化合物としてはトリメチルスズアジドを用いて加熱還流して行うことが好ましい。

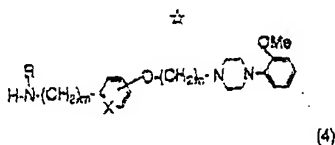
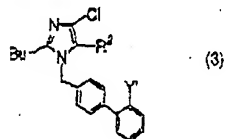
[0010] 加水分解反応は、酸またはアルカリの存在下、水または水とアルコールの混合溶液中、たとえば水酸化ナトリウムと水-エタノール混合溶液中加熱還流することが好ましい。またアジド化合物との反応は、不活性有機溶媒中還流温度で行うことができ、たとえばトルエン★30

[0011] 一般式(2c)である化合物は、一般式(3)で表される化合物またはその反応性誘導体一般式(4)で表される化合物を作用させることにより製造することができる。



[式中A、X、R、m及びnは前述の通りを、Y¹は炭素数1-3の低級アルコキシカルボニル基またはニトリル基を示す]

☆ [式中R¹はカルボキシ基またはヒドロキシメチル基を、Y¹は前述の通りを示す]



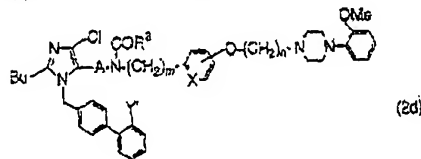
【式中R、m及びnは前述の通りを示す】

【0012】反応は一般式(3)でR'がカルボキシ基の場合、不活性有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、縮合剤、例えば1-ニチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCI)、シアノリン酸ジエチル等で処理するか、または常法に従いチオニクロライド等で処理、酸クロライドとした後不活性有機溶媒、例えば塩化メチレン、ベンゼン等の有機溶媒中、有機塩基、例えばトリエチルアミン等の存在下あるいは非存在下処理することにより行うことができる。反応温度としては、-20℃から溶媒の沸点温度、好ましくは0℃から室温の範囲で行うことが望ましい。

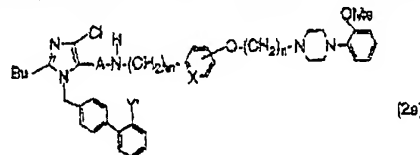
【0013】またR'がヒドロキシメチル基の場合、反応は塩化チオニル等を用い常法に従いクロロメチル基と*

*した後不活性有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、トルエン等の溶媒中、有機塩基、例えばトリエチルアミン、ルネシン等の存在下あるいは非存在下処理することにより行うことができる。必要に応じて水素化ナトリウム等を用いても良い。反応温度としては、0℃から溶媒の沸点温度、好ましくは室温から溶媒の沸点温度の範囲で行うことが望ましい。

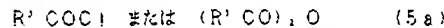
【0014】また一般式(2c)でRがアシル基である一般式(2d)の場合、一般式(2e)を一般式(5a)で表される酸クロライドまたは酸無水物と反応することによっても製造することができる。尚一般式(3)の化合物は、特開昭63-23868号公報に記載の方法により製造することができる。



【式中A、X、Y、m及びnは前述の通りを示す。R'は※ ※炭素数1-3の低級アルキル基を示す】



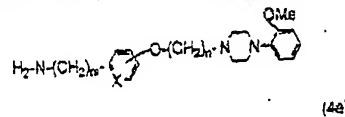
【式中A、X、Y、m及びnは前述の通りを示す】



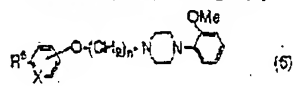
【式中R'は前述の通りを示す】

★(6)の化合物を金属触媒を用いて還元することにより製造することができる。

【0015】一般式(4a)である化合物は、一般式



【式中X、m及びnは、前述の通りを示す】



【式中R'は、ニトロ基またはシアノ基を、X、m及びnは、前述の通りを示す】

【0016】反応は、不活性溶媒、例えばメタノールまたはエタノール等の溶媒中、室温から溶媒の沸点までの温度で、パラジウム-炭素等の触媒存在下、高圧から4 kg/cm²の水素圧下で水素添加することにより行うことができる。また本反応は、不活性有機溶媒、例えばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル等の溶媒中、窒

素から触媒の沸点温度で、水素化リチウムアルミニウムと処理することによっても行うことができる。ニトロ基の場合は、前者が、シアノ基の場合は、後者が好ましい。

【0017】

【実施例】次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。尚実施例で使用する略号は以下の意味を表す。

MS	質量スペクトル
FAB MS	高速原子衝突イオン化法質量スペクトル
¹ H-NMR	プロトン核磁気共鳴スペクトル
DMF	N、N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

THF テトラヒドロフラン

【0018】 実施例1

1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-(3-ニトロフェニル)プロピル)ピペラジンの合成

【0019】 3-(3-クロロプロポキシ)ニトロベンゼン 10.8g, (2-メトキシフェニル)ピペラジン

9.63g, ヨウ化ナトリウム 7.51g, トリエチルアミン

5.07g, DMF 70mlの混合液を 105°Cで8時間加熱攪拌した。反応液を水中に注ぎ、塩化メチレン抽出、次々10

※ いて無水硫酸で乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製後、2-プロパノールより再結晶、黄色粉末として、12.7gの目的物を得た。融点55-57°C。

【0020】 元素分析 C₂₈H₃₃N₃O₄ として

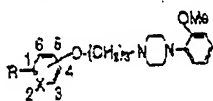
計算値(%) C: 64.67, H: 6.78, N: 11.31

実測値(%) C: 64.62, H: 6.86, N: 11.33

【0021】 実施例2-4

実施例1と同様にして下記化合物を得た。

【0022】



実施例番号	R	X	結合位置 (配点(C))	組成式	元素分析 (計算値/実測値)		
					C	H	N
2	NO ₂	CH	2位	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O ₄ (油状物)	62.14	6.89	11.05
					62.37	6.64	11.03
3	CN	CH	4位	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ (97-98)			
4	NO ₂	N	6位	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ (油状物)	54.2	4.6	37.3(8+D) [†]

【0023】 実施例1

4-(3-(3-アミノフェニル)プロピル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの合成

【0024】 参考例1の化合物13.7gをエタノール40ml

に溶解、10%パラジウム-炭素1.37gをエタノール20ml

に分散した溶液を加え、水素圧 3.6kg/cm²、65°Cで8

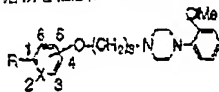
時間加熱攪拌下還元した。冷却後、不溶物を濾去、塩化メチレン抽出、濃縮した。得られた残渣をアル

※ メチレンで洗浄、濾液を濃縮した。得られた残渣をアルミナゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン）にて精製後、ジエチルエーテルより再結晶し、無水格子晶の目的物11.1gを得た。融点85-87°C。MS: 341 (M⁺)

【0025】 実施例2-3

実施例1と同様にして下記化合物を得た。

【0026】



実施例番号	R	X	結合位置 (配点(C))	組成式	元素分析 (計算値/実測値)		
					C	H	N
2	NH ₂	CH	2位	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ (104-105)	70.25	7.97	12.31
					70.26	7.96	12.31
3	NH ₂	N	6位	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ (119-120)	66.64	7.65	16.10
					66.21	7.12	16.16

【0027】 実施例4

4-(3-(4-アミノメチルフェニル)プロピル)-1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの合成

【0028】 参考例3のシアノ体15.3gをTHF 300ml

に溶解、氷冷条件下水素化リチウムアルミニウム3.30g

を加え、室温にて8時間攪拌した。氷冷下、含水THF

400mlを滴下、次いで水を発泡が出なくなるまで加え、

さらに30分室温攪拌した。反応液を無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥、濃縮した。得られた残渣をアルミナゲルクロ

マトグラフィー（塩化メチレン：メタノール=20:1）にて精製、黄色油状物として12.5gの目的物を得た。

【0029】 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.98-2.04 (2H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.3Hz), 2.68 (4H, br, c), 3.11 (4H, br, s), 3.80 (2H, s), 3.96 (3H, c), 4.04 (2H, t, J = 6.3Hz), 5.85-7.02 (6H, m), 7.20-7.25 (2H, m)

【0030】 実施例5

*7.8Hz), 2.68 (4H, br. s), 3.11 (4H, br. s), 3.86 (3H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.4Hz), 4.57 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.65 (1H, br. s), 6.85-7.02 (6H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.8Hz)

【0036】實施例7

4-[3-[4-[2-ブチル-4-クロロ-1-(2-エトキシカルボニルピフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール-5-イル]メチルアミノメチル]フェノキシ]プロピル]-1-(2-エトキシフェニル)ピペラジンの合成

[0032] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1.98–2.0 (20H, 5 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.63 (4H, br), 3.11 (4H, br), 3.63 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 6.85–6.95 (3H, m), 6.92–7.02 (3H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

【0033】實施例6

1-(2-メトキシフェニル)-4-[3-[4-(N-バレルルアミノ)メチルフェノキシ]プロピル]ピペ
ラジンの合成

【0034】 実施例4のアミンは2.06g、トリエチルアミン0.68gをTHF 30mlに溶解、氷冷状態でバレルクロライド0.67mlを滴下し、引き続き8時間室温攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンにて抽出、無水硫酸で乾燥後、減圧法精製した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルにて再結晶し、白色粉末品として2.06gの目的物を得た。融点：82-85℃

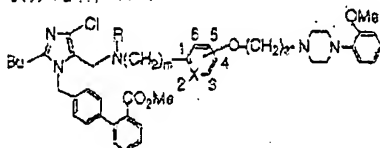
$[0.035]$ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.91 (3 H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.40-1.32 (2H, m), 1.66-1.67 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.19 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J =$

(10038) ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 6.89 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 1.62 (2 H, t, J = 7.3 Hz), 1.31-1.46 (2 H, m), 1.55-1.73 (2 H, m), 1.97-2.04 (2 H, m), 2.55-2.61 (4 H, m), 2.68 (4 H, br), 3.19 (4 H, br), 3.63 (2 H, s), 3.67 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.01 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 4.09 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 5.82-5.87 (1 H, m), 6.90-6.95 (4 H, m), 5.98-7.02 (1 H, m), 7.16 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.29 (3 H, m), 7.39-7.43 (1 H, m), 7.49-7.53 (1 H, m), 7.83 (1 H, dd, J = 1.0, 7.8 Hz)

【0039】实施例8-12

実施例7と同様にして下記化合物を得た。

[0040]



実施例番号	R	X	結合位置	m	収率(%)	形状
8	n-Bu	CH	8位	0	45	黄色結状物
9	Me	CH	4位	1	84	黄色結状物
10	n-Bu	CH	4位	1	86	黄色結状物
11	H	CH	8位	0	95	黄色アモルファス
12	n-Bu	N	6位	0	04	黄色結状物

【0041】実施例13

4-[3-[3-[[2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール-5-イル]カルボニルアミノ]フェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの合成

【0042】[2-ブチル-5-カルボキシ-4-クロロ-1-[(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル]イミダゾール1.90gを塩化チオニル20mlに溶解、室温にて1時間攪拌後濃縮。トルエンを加え、再度濃縮した。残渣に氷冷開下、4-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン1.65g及びピリジン20mlを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩化メチレンにて抽出。有機層を炭酸ナトリウム水で洗浄後、無水芒硝で乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)にて精製

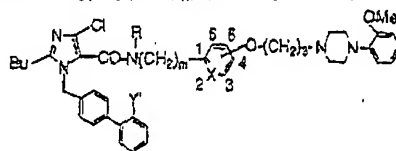
せし、淡黄色アモルファスとして目的物2.42gを得た。

【0043】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.32-1.42 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.64-2.67 (6H, m), 3.10 (4H, br), 3.86 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.75 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.89-7.02 (3H, m), 7.04-7.06 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.28-7.29 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.61-7.65 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.39 (1H, s)

【0044】実施例14-18

実施例13と同様にして下記化合物を得た。

【0045】



実施例番号	R	X	Y	m	結合位置	収率(%)	形状
14	H	CH	CN	0	2位	72	黄色アモルファス
15	Me	CH	CO ₂ Et	1	4位	62	黄色結状物
16	H	CH	CO ₂ Et	1	4位	76	黄色結状物
17	H	N	CO ₂ Et	0	8位	38	黄色結状物
18	H	N	CH	0	6位	24	黄色結状物

【0046】実施例19

4-[3-[3-[[2-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-クロロイミダゾール-5-イル]メチルアミノ]フェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの合成

【0047】実施例7で得られたエステル体 630mgをエタノール20mlに溶解、水酸化ナトリウム 170mgを溶解した溶液20mlを加え、80°Cで2時間加熱攪拌後、更に2時間加熱濃縮し、濃縮した。残渣に氷水を加え濃縮後pH3とし、次いで25%アンモニア水でpH8とした後、

塩化メチレンで抽出、無水芒硝で乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=5:1)にて精製し、淡黄色アモルファスとして目的物 350mgを得た。融点85-88°C

【0048】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.90 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.32-1.40 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.18 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.63 (2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 2.94 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.06 (4H, br), 3.25 (4H, br), 3.42 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.

17

84 (2H, s), 6.45 (2H, d, J = 7.8Hz), 6.88-6.94 (5H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.22-7.33 (6H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.1Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.8Hz)

[0049] 元素分析 $C_{22}H_{16}ClN_2O_4 \cdot 1/4 H_2O$ として

計算値 (%) C: 69.71, H: 6.87, N: 9.45

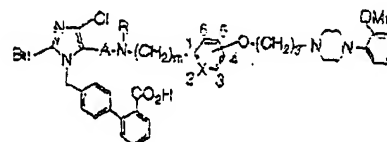
実測値 (%) C: 69.71, H: 6.87, N: 9.34

[0050] 実施例20-27

18

* 実施例19と同様にして、下記化合物を得た。

[0051]



実施例番号	A	R	X	n	結合位置	融点(°C)	組成式	元素分析(%)	計算値/実測値	
								C	H	N
20	CH ₃	p-tolyl	CH ₃	0	3位	12-13	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅	70.00 69.80	5.40 5.31	1.25 1.47
21	CO	Me	CH ₃	1	4位	102-104	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅	69.74 69.99	5.39 5.71	1.25 1.02
22	CH ₃	Me	CH ₃	1	4位	82-83	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₄	70.48 70.21	5.59 5.65	1.23 1.25
23	CO	H	CH ₃	1	4位	142-145	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅	69.53 69.45	5.45 5.52	1.23 1.23
24	CH ₃	p-tolyl	CH ₃	1	4位	95-100	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ 1/10 H ₂ O	70.11 69.74	5.11 5.18	1.52 1.50
25	CH ₃	H	CH ₃	0	3位	101-105	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₄	69.84 69.55	5.79 5.63	1.73 1.62
26	CO	H	H	0	5位	111-113	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ H ₂ O	69.71 69.45	5.27 5.74	11.13 11.29
27	CH ₃	p-tolyl	H	0	5位	57-59	C ₂₁ H ₂₀ ClN ₂ O ₅	69.61 69.35	5.87 5.98	11.41 11.47

[0052] 実施例28

4-[3-[2-[[2-ブチル-1-[(2'-カルボキシビフェニル-4-イル)メチル]-4-クロロイミダゾール-5-イル]メチルアミノ]ピリジン-3-イルオキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの合成

[0053] 実施例27で得られたアシル体 580mgを濃塩酸20mlに溶解し、3時間加熱還流した。冷却後、ジエチルエーテルにて洗浄、水層を炭酸カリウムでpH9とし、塩化メチレン抽出、無水芒硝で乾燥、濃縮した。得られた残渣に再度濃塩酸20ml及び水40mlを加え、更に1時間加熱還流した。同様に炭酸ナトリウムでpH9とし、塩化メチレン抽出、無水芒硝で乾燥、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製後、10%塩酸に溶解、25%アンモニア水で中和、析出結晶を濾取、水洗し、乾燥、無色結晶として目的物 160mgを得た。融点 108-110°C

[0054] 元素分析 $C_{32}H_{36}ClN_4O_5 \cdot H_2O$ として

計算値 (%) C: 66.45, H: 6.66, N: 11.34

実測値 (%) C: 66.33, H: 6.54, N: 11.26

[0055] 実施例29

4-[3-[3-[2-ブチル-4-クロロ-1-[(2'-[(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-イル]カルボニルアミノ]フェノキシ]プロピル]-1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの合成

[0056] 実施例9で得られたシアノ体1.12gをトルエン30mlに溶解し、トリメチルスズアシド 640mgを加え、24時間加熱還流後、再度トリメチルスズアシド 640mgを加え、27時間加熱還流、更にトリメチルスズアシド 640mgを加え、54時間加熱還流した。反応液を濃縮、残渣にメタノール30ml、濃塩酸10ml及び水30mlを加え、室温にて30分間攪拌した。25%アンモニア水でpH8とし、反応液を濃縮、水を加え塩化メチレンにて抽出、無水芒硝で乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=10:1)にて精製後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶、無色粉末として目的物 916mgを得た。融点 131-133°C

[0057] 元素分析 $C_{32}H_{36}ClN_4O_5$ として

計算値(%) C: 66.35, H: 6.19, N: 16.58

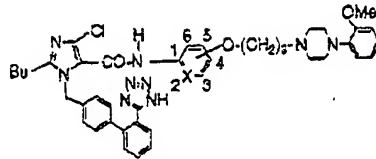
*実施例29と同様にして、下記化合物を得た。

実測値(%) C: 66.22, H: 6.32, N: 16.16

[0059]

[0058] 実施例30-31

*



実施例番号	X	結合位置 (炭素番号)	組成式	元素分析(計算値/実測値)		
				C	H	N
30	CH	2位	$C_{42}H_{46}ClN_5O_2$	65.96	6.13	16.46
			$(128-129) 1/4 H_2O$	65.96	6.07	16.51
31	N	8位	$C_{41}H_{45}ClN_5O_2$	63.15	6.08	17.97
			$(141-143) 1/2 H_2O$	63.29	5.67	17.90

[0060] 試験例1

ウサギ胸部大動脈標本の α_1 及びアンギオテンシンII受容体拮抗作用は以下に示す方法により求めた。

[0061] 日本雄性白色家兎にネブタールを耳静脈より投与し、放血致死させた後、開胸し胸部大動脈を摘出、結合組織を除去、幅約3mm長さ約20mmの螺旋状条片とした。血管内反細網は、血管内腔側を緩衝に接過することにより除去した。得られた標本は、37°Cに保温し、5%CO₂、含有酸素ガスを通気したKrebs溶液のオルガンバス中に1gの静止張力を付加し、90分間平衡化した。平衡化終了後、フェニレフリン(15'-15''M, α ※

※、拮抗作用)またはアンギオテンシンII(15'-15''M)をオルガンバスに順次投与することによる収縮反応を等尺性に従って記録した。フェニレフリンまたはアンギオテンシンIIによる収縮反応の間隔は、40分以上とした。被換薬物は、オルガンバス中で15'-15''MとなるようにDMSOで希釈し、フェニレフリンまたはアンギオテンシンII(活性薬物)を投与する10分前から被換薬物による処理を行い、被換薬物存在下での活性薬物による収縮反応を記録した。Schildの方法(Schild, 1947)に従って各pA₂値を求め、下記の結果を得た。

[0062]

化合物	アンギオテンシンII拮抗(pA ₂)	α_1 拮抗(pA ₂)
実施例19	8.1	6.9
実施例22	7.8	6.7
実施例24	7.4	7.0

[0063] 試験例2

自然発症高血圧ラット(SHR)に対する降圧効果は、以下の方法により求めた。

[0064] SHRにハロタンを吸入させることにより麻酔し、肩に薬物投与用のカテーテルを、大腿動脈に血圧測定用のカテーテルをそれぞれ挿入した。それぞれのカテーテルには、生理食塩液及びヘパリン含有生理食塩液★40

★液を満たした。血圧の測定は、手術3日以後に行い、カテーテルを圧トランスデューサーに接続、アンプを介してペンレコーダー上に記録することにより実施した。被換薬物は、用量が2ml/kgとなるようにアラビアゴム末の懸濁液として調製し、肩に挿入したカテーテルより投与した。

[0065]

化合物	投与量(mg)	降圧効果(Δ HRP, mmHg)
実施例18	30	42
実施例22	30	21

[0066] 試験例3

DOCA-食塩高血圧ラット(DHR)に対する降圧効果は、以下の方法により求めた。

[0067] DHRにハロタンを吸入させることにより

麻酔し、肩に薬物投与用のカテーテルを、大腿動脈に血圧測定用のカテーテルをそれぞれ挿入した。それぞれのカテーテルには、生理食塩液及びヘパリン含有生理食塩液を満たした。血圧の測定は、手術3日以後に行い、カ

カテーテルを圧トランスデューサーに接続、アンプを介し *の懸濁溶液として調製し、背に挿入したカテーテルより
でペンレコーダー上に記録することにより実施した。被 投与した。
換薬物は、用量が2ml/kgとなるようにテラヒアゴム末* [0068]

化合物	投与量 (mg)	降圧効果 (Δ MAP, mmHg)
実施例 17	30	41
実施例 20	30	23

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/495	A E D		A61K 31/495	A E D
	A E Q			A E Q
C07D 213/73			C07D 213/73	
233/90			233/90	
295/08			295/08	A
401/12	2 3 3		401/12	2 3 3
401/14	2 3 3		401/14	2 3 3
403/10	2 3 3		403/10	2 3 3
//(C07D 401/12				
213:63				
233:68)				
(C07D 401/12				
213:63				
233:90)				
(C07D 401/14				
213:63				
233:90				
257:04)				
(C07D 403/10				
233:90				
257:04)				